

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07221

研究課題名(和文) 生理学的PK/病態時PDと薬剤耐性機構の統合的定量解析評価による抗菌薬療法最適化

研究課題名(英文) Optimization of antimicrobial therapy based on integrated quantitative evaluation of physiological pharmacokinetics, disease pharmacodynamics and drug-resistance mechanisms

研究代表者

猪川 和朗 (Ikawa, Kazuro)

広島大学・医系科学研究科(薬)・准教授

研究者番号：40363048

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)： 生理学的臓器薬物動態(PK) - 病態時宿主因子の薬力学(PD) - 病原体の薬剤耐性機構が相互に関連し合う関係性を解明して薬物治療法を最適化することを目的とした。高齢患者・臓器障害等を含めた患者で、配合製剤を含む -ラクタム系薬、キノロン系薬、マクロライド系薬、イミダゾール系薬、抗耐性菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬の血漿中および組織体液中の薬物濃度を測定した。各種のMIC、time-killing、臨床のデータを加え、薬剤耐性機構に基づく母集団モデリング・シミュレーションにより、様々な関連性を表現する関係式を構築した。個別最適療法支援ツールを開発し、患者への適用結果からフィードバックを得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の特色は日々の感染症治療に直結している点にあり、本研究の学術的および社会的な意義・価値は、感染症(国民の死因原因の上位)に対する治療効果を最大化することで医療の質および医療経済の向上に貢献する点にある。そして、生理学的PK/病態時PDと薬剤耐性機構の統合的な定量解析評価に基づいた個別最適化抗菌薬療法アルゴリズムの提案は、斬新で独創的なアプローチである。最適投与法を確立し個別化医療を実現することにより、治療上の利益を患者に直接還元することが、本研究の成果として評価できる。

研究成果の概要(英文)： This research project aimed to quantitatively evaluate relation and interaction among physiological pharmacokinetics of drugs, disease pharmacodynamics of host patients, and drug-resistance mechanisms of causative organisms, in order to optimize antimicrobial therapy. The research monitored concentrations of drugs, such as beta-lactams, quinolones, macrolides, imidazoles, anti-resistant-bacteria drugs, antifungals, and antivirals in plasma, peritoneal fluid, peritoneum, prostate and epididymis tissues. Being integrated with various minimum inhibitory concentration, pharmacodynamic time-killing and clinical data, these pharmacokinetic data were used for population modeling and simulation. Based on the relation and interaction among drug, host and organism, computer tools were created, applied to patients for optimizing antimicrobial therapy, and assessed with their feedback information.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：臨床 感染症 薬物動態 薬力学

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肺炎等感染症に対する抗菌薬療法のために **PK/PD** の観点からの研究は行われてきたが、薬剤耐性菌の増加が緊急で重要な課題となってきた。新規薬物の開発が待望される一方、既存の抗菌薬を最適使用した確実な耐性菌の治療と発現防止の確立が強く求められている。しかし従来の研究では、感染患者での生理学的臓器薬物動態の解明不足、病態時での宿主因子の薬力学的解明の不足、病原体薬剤耐性機構の定量的解明の不足などがあった。これらを解決して包括的に捉えていくアプローチはほとんど行われてこなかった。

### 2. 研究の目的

感染患者における生理学的臓器別 **PK**、病態時での宿主因子の **PD**、病原体薬剤耐性機構をそれぞれ定量的に解明することを目的とした。そのうえで、これら三者の定量的知見を統合して解析評価するアプローチにより、とりわけ耐性菌の治療および発現防止のため抗菌薬療法を最適化することを目的とした。

### 3. 研究の方法

薬物移行動態、宿主病態、病原体耐性に関するデータの収集として、抗感染症薬の組織体液中・血中薬物濃度を測定した。微生物学的試験や殺菌時間曲線試験により、病原体の薬物耐性を評価した。また宿主免疫に関するデータを収集した。モデリングおよびシミュレーションによる定量的解析では、薬物動態データおよび **in vitro**・**in vivo**・臨床治療データを定量的に解析し、モデリングおよびシミュレーションの手法により、三者の相互関連性を説明し表現する関係式を構築した。感染患者へのプロスペクティブ適用とフィードバック修正では、定量化された関係式を、感染患者へプロスペクティブに臨床適用し、フィードバックによる修正を図った。

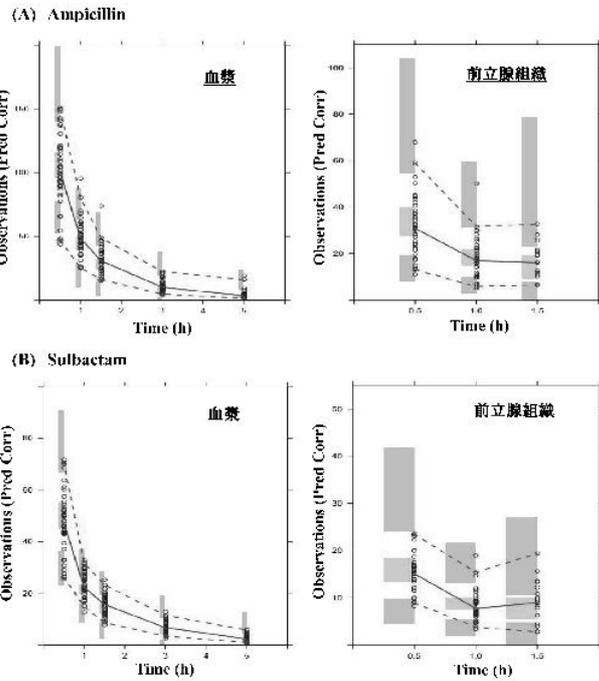
### 4. 研究成果

高齢患者・臓器障害等患者などスペシャルポピュレーションを含めた患者で、配合製剤を含むβ-ラクタム系薬 (**ampicillin-sulbactam**, **cefazolin**, **cefdinir**, **cefprozil**, **ceftazidime**, **flomoxef**, **imipenem**, **panipenem**, **piperacillin-tazobactam**)、キノロン系薬 (**pazufloxacin**)、マクロライド系薬 (**azithromycin**)、イミダゾール系薬 (**metronidazole**)、抗耐性菌薬 (**daptomycin**, **linezolid**, **teicoplanin**, **vancomycin**)、抗真菌薬 (**voriconazole**)、抗ウイルス薬 (**valaciclovir/aciclovir**) について、血漿および組織体液の腹水・腹膜・前立腺・精巣上体における薬物濃度を測定した。各種の微生物学的 **MIC** データ、薬力学的 **time-killing** データおよび臨床データを加え、薬剤耐性機構に基づいた母集団モデリングおよびシミュレーションにより、様々な関連性を説明し表現することができた。定量化された関係式に基づいて、薬物移行動態、宿主病態、病原体耐性に関する特性因子などから、個別最適療法を設計支援するツールを開発し、患者への臨床適用結果からフィードバックを得ることができた。

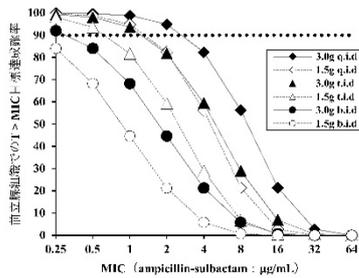
**Ampicillin-sulbactam (ABPC-SBT)** では、経尿道的前立腺切除術を施行された前立腺肥大症患者で、予防目的に **ABPC-SBT** を投与された患者を対象として行った。血漿中・前立腺組織中濃度は高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。解析については生理学的パラメータ(前立腺容積、前立腺血流速度)の既報値を採用して、**NONMEM** プログラムを用いて生理学的薬物速度論モデルを構築した。

血漿中・前立腺組織中濃度データは構築したモデルに適切にフィットした。両薬物のクリアランスに影響を与える共変量はクレアチニンクリアランス (**CL<sub>cr</sub>**)であった。本モデルに基づいて、臓器特異的なシミュレーションを行った。**PD** 指標となる **T > MIC** (薬物濃度が最小発育阻止濃度を超過している時間の割合)の目標値には、静菌的な **30% T > MIC** および殺菌的な **50% T > MIC** を用いて、達成する確率を予測した。

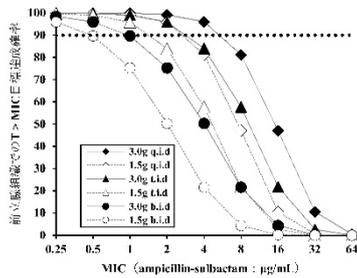
**ABPC-SBT 3g** の 6 時間毎投与の前立腺 **PK/PD** 目標達成率は、原因菌 **MIC = 0.5、1、2、4 μg/mL** に対して **CL<sub>cr</sub> = 90 mL/min** でそれぞれ **93.3%、83.2%、64.6%、38.0%**、**CL<sub>cr</sub> = 60 mL/min** では **98.9%、95.9%、87.8%、69.1%**、**CL<sub>cr</sub> = 30 mL/min** では **100%、99.9%、99.5%、97.1%**であった。このように患者腎機能と原因菌 **MIC** に応じた最適投与法を提案することができた。



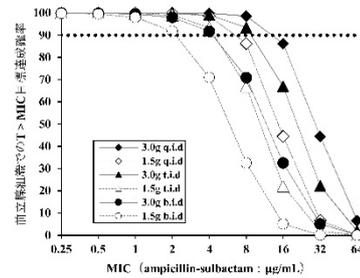
**30% T > MIC, CL<sub>cr</sub> = 90 ml/min**



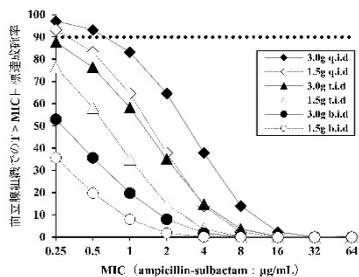
**30% T > MIC, CL<sub>cr</sub> = 60 ml/min**



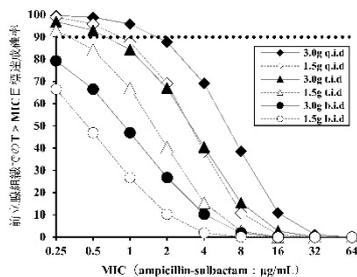
**30% T > MIC, CL<sub>cr</sub> = 30 ml/min**



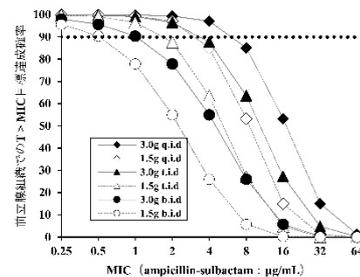
**50% T > MIC, CL<sub>cr</sub> = 90 ml/min**



**50% T > MIC, CL<sub>cr</sub> = 60 ml/min**



**50% T > MIC, CL<sub>cr</sub> = 30 ml/min**



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 宇多真智子、猪川和朗、中村小源太、西川源也、小林郁生、森川則文。	4. 巻 39
2. 論文標題 セフトジジムの前立腺移行性の検討および組織中PK/PD解析による投与法評価	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 TDM研究	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Onita Tetsushu, Ishihara Noriyuki, Yano Takahisa, Nishimura Nobuhiro, Tamaki Hiroki, Ikawa Kazuro, Morikawa Norifumi, Naora Kohji	4. 巻 141
2. 論文標題 Assessment of Renal Function and Simulation Using Serum Cystatin-C in an Elderly Patient with Uncontrollable Plasma Vancomycin Levels Due to Muscular Dystrophy: A Case Report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 441~445
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/yakushi.20-00213	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsubara Kayoko, Matsumoto Kazuaki, Yokoyama Yuta, Watanabe Erika, Enoki Yuki, Shigemi Akari, Ikawa Kazuro, Terazono Hideyuki, Morikawa Norifumi, Ohshige Tamao, Takeda Yasuo	4. 巻 44
2. 論文標題 Dosing Optimization of Ampicillin-Sulbactam Based on Cystatin C in Elderly Patients with Pneumonia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 732~736
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b20-00781	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Onita Tetsushu, Ikawa Kazuro, Nakamura Kogenta, Nishikawa Genya, Kobayashi Ikuo, Ishihara Noriyuki, Tamaki Hiroki, Yano Takahisa, Naora Kohji, Morikawa Norifumi	4. 巻 61
2. 論文標題 Prostatic Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Evaluation of Ampicillin Sulbactam for Bacterial Prostatitis and Preoperative Prophylaxis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 820~831
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jcph.1800	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Kogenta, Ikawa Kazuro, Nishikawa Genya, Kobayashi Ikuo, Tobiume Motoi, Sugie Miho, Muramatsu Hiroyuki, Morinaga Shingo, Kajikawa Keishi, Watanabe Masahito, Kanao Kent, Onita Tetsushu, Morikawa Norifumi	4. 巻 26
2. 論文標題 Clinical pharmacokinetics of flomoxef in prostate tissue and dosing considerations for prostatitis based on site-specific pharmacodynamic target attainment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 236 ~ 241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.08.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishihara Noriyuki, Nishimura Nobuhiro, Ikawa Kazuro, Karino Fumi, Miura Kiyotaka, Tamaki Hiroki, Yano Takahisa, Isobe Takeshi, Morikawa Norifumi, Naora Kohji	4. 巻 9
2. 論文標題 Population Pharmacokinetic Modeling and Pharmacodynamic Target Attainment Simulation of Piperacillin/Tazobactam for Dosing Optimization in Late Elderly Patients with Pneumonia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antibiotics	6. 最初と最後の頁 113 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antibiotics9030113	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Erika, Matsumoto Kazuaki, Ikawa Kazuro, Yokoyama Yuta, Shigemi Akari, Enoki Yuki, Umezaki Yasuhiro, Nakamura Koyo, Ueno Keiichiro, Terazono Hideyuki, Morikawa Norifumi, Takeda Yasuo	4. 巻 24
2. 論文標題 Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of teicoplanin against Staphylococcus aureus in a murine thigh infection model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Global Antimicrobial Resistance	6. 最初と最後の頁 83 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jgar.2020.11.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mimura Yasuyuki, Yahiro Mana, Masumoto Miwa, Fukui Risako, Okamoto Rina, Aichi Makoto, Mihara Yuki, Ueda Takashi, Takesue Yoshio, Ikawa Kazuro, Morikawa Norifumi, Kuragano Takahiro	4. 巻 24
2. 論文標題 The pharmacokinetics of oral metronidazole in patients with metronidazole induced encephalopathy undergoing maintenance hemodialysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hemodialysis International	6. 最初と最後の頁 528 ~ 533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hdi.12857	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 田口真奈、井手岳、竹末芳生、猪川和朗、森川則文、西信一	4. 巻 11
2. 論文標題 持続的腎代替療法におけるダプトマイシンの薬物動態：4症例からの検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本急性血液浄化学会雑誌	6. 最初と最後の頁 124 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sadahira Takuya, Wada Koichiro, Ikawa Kazuro, Morikawa Norifumi, Mitsui Masao, Araki Motoo, Fujiyoshi Masachika, Ishii Ayano, Watanabe Masami, Watanabe Toyohiko, Nasu Yasutomo	4. 巻 25
2. 論文標題 Clinical pharmacokinetics of oral azithromycin in epididymal tissue	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 832 ~ 834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.05.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Kogenta, Ikawa Kazuro, Nishikawa Genya, Kobayashi Ikuo, Tobiume Motoi, Sugie Miho, Muramatsu Hiroyuki, Morinaga Shingo, Kajikawa Keishi, Watanabe Masahito, Kanao Kent, Onita Tetsushu, Morikawa Norifumi	4. 巻 26
2. 論文標題 Clinical pharmacokinetics of flomoxef in prostate tissue and dosing considerations for prostatitis based on site-specific pharmacodynamic target attainment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 236 ~ 241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.08.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishihara Noriyuki, Nishimura Nobuhiro, Ikawa Kazuro, Karino Fumi, Miura Kiyotaka, Tamaki Hiroki, Yano Takahisa, Isobe Takeshi, Morikawa Norifumi, Naora Kohji	4. 巻 9
2. 論文標題 Population Pharmacokinetic Modeling and Pharmacodynamic Target Attainment Simulation of Piperacillin/Tazobactam for Dosing Optimization in Late Elderly Patients with Pneumonia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antibiotics	6. 最初と最後の頁 113 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antibiotics9030113	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 大内香乃、猪川和朗、大谷英里香、鷹取健太、青木陽平、有吉映、岩下麻理、隠澤和恭、新畑知子、川井和美、森川則文。
2. 発表標題 セファゾリン予防投与における血管手術患者での薬物動態解析と投与法評価
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 王宏維、野々内裕紀、眞継賢一、津崎光司、猪川和朗、森川則文、濱口良彦。
2. 発表標題 バラシクロピルを使用して脳症および腎症をきたした慢性腎臓病の高齢者
3. 学会等名 第15回日本腎臓病薬物療法学会学術集会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下翔大、猪川和朗、宇多真智子、鷹取健太、浅野芽依、林宏和、和田耕一郎、定平卓也、那須保友、森川則文。
2. 発表標題 Cefdinirの精巣上体における臨床PK/PD解析～精巣上体炎治療法の検討～
3. 学会等名 日本医療薬学会第4回フレッシューズカンファランス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宇多真智子、猪川和朗、八尋真名、増本三和、倉賀野隆裕、森川則文。
2. 発表標題 Metronidazole錠により脳症を呈した血液透析患者の薬物動態
3. 学会等名 第37回日本TDM学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本岡真弥、猪川和朗、徳永咲里、原尚幹、田口真奈、井手岳、西信一、竹末芳生、森川則文。
2. 発表標題 日本人ICU患者におけるdaptomycinのクリアランスと腎機能に基づく投与法の評価
3. 学会等名 第37回日本TDM学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Taogoshi H, Ohge H, Ikawa K, Watadani Y, Uegami S, Shigemoto N, Shimada N, Omori K, Kitano H, Kuroo Y, Kitagawa H, Yoshimura K, Uemura K, Murakami Y, Morikawa N, Takahashi S.
2. 発表標題 Clinical pharmacokinetics of intravenous metronidazole in plasma, peritoneal fluid, peritoneum and adipose tissue.
3. 学会等名 Digestive Disease Week 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 猪川和朗、梅崎靖弘、松元一明、森川則文
2. 発表標題 パズフロキサシンの母集団PK/PD解析に基づく投与法の個別最適化
3. 学会等名 第68回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大仁田哲修、猪川和朗、石原慎之、中村小源太、矢野貴久、直良浩司、森川則文
2. 発表標題 細菌性前立腺炎に対するampicillin-sulbactam配合剤の作用標的部位を考慮した最適投与法の構築
3. 学会等名 第68回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 眞継賢一、高崎奈津希、上田浩貴、猪川和朗、森川則文
2. 発表標題 真菌性人工関節周囲感染に対してポリコナゾール含有骨セメントを使用し血中への放出動態を検討した1症例
3. 学会等名 第68回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大仁田哲修、石原慎之、西村信弘、猪川和朗、森川則文、直良浩司
2. 発表標題 リネゾリド誘発性血小板減少症の発現予測因子～血中トラフ濃度を指標とした安全性指標達成確率の有用性～
3. 学会等名 第67回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石原慎之、大仁田哲修、猪川和朗、森川則文、西村信弘、玉木宏樹、矢野貴久、直良浩司
2. 発表標題 小児患者におけるパニペネムの母集団薬物動態解析
3. 学会等名 第36回日本TDM学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Onita T、Ikawa K、Ishihara N、Nakamura K、Nishikawa G、Kobayashi I、Tamaki H、Yano T、Naora K、Morikawa N
2. 発表標題 Clinical population pharmacokinetics of ampicillin-sulbactam in plasma and prostate
3. 学会等名 40th Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacy (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田和奈、猪川和朗、小田川周平、松山侑未、宇多真智子、大毛宏喜、森川則文
2. 発表標題 -ラクタム系抗菌薬の腹水移行性と腹膜炎治療法の部位特異的PK/PD評価～ピペラシリン配合剤、セフォゾプラン、イミペネム～
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横山雄太、猪川和朗、松元一明、中村智徳、森川則文
2. 発表標題 A. baumannii感染症に対するsulbactam最適投与法の構築～time-kill特性のsemi-mechanistic PK/PD解析～
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野々内裕紀、眞継賢一、津崎光司、猪川和朗、森川則文、濱口良彦
2. 発表標題 バラシクロピルの通常投与量においてアシクロピル腎症および脳症を発症した高齢者の一症例
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松山侑未、猪川和朗、小田川周平、山田和奈、宇多真智子、中村小源太、西川源也、小林郁生、森川則文
2. 発表標題 Ceftazidimeのヒト前立腺組織特異的PK/PD解析に基づく投与法の評価
3. 学会等名 第58回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 埜越宏幸、大毛宏喜、猪川和朗、渡谷祐介、上神慎之介、繁本憲文、嶋田徳光、大森慶太郎、北野弘之、黒尾優太、北川浩樹、吉村幸祐、森川則文
2. 発表標題 結腸直腸手術患者におけるメトロニダゾール静注の血漿・腹水・腹部組織中濃度推移
3. 学会等名 第32回日本外科感染症学会総会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	森川 則文  (Morikawa Norifumi)  (30346481)	広島大学・医系科学研究科(薬)・教授   (15401)	
研究分担者	大毛 宏喜  (Ohge Hiroki)  (70379874)	広島大学・病院(医)・教授   (15401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------